THESIS

MUNICH

1963

Über die Abhängigkeit des Oestrus der Ratte vom 24-Stundenrhythmus

Christian Raab

1963

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR DRIVE
PALO ALTO, CALIF.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40154022_0105

Aus der I. Universitäts-Frauenklinik München

Direktor: Professor Dr. W. B i c k e n b a c h

Über die Abhängigkeit des Oestrus der Ratte vom 24-Stundenrhythmus

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin

verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät

der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Christian R a a b

aus

München

1963

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Döring

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Bickenbach

Dekan: Prof. Dr. Herrmann

Tag der mündlichen Prüfung: 2. Juli 1963

"AKADEMIE-DRUCK", München 13, Adalbertstr. 30

Inhaltsangabe

	Seite
1. Einleitung	1
a. Geschichtlicher Überblick	1
b. Fragen der Terminologie, der Induzierung und der Korrelation	2
2. Methodik	4
a. Der physiologische Oestrus der Ratte und sein anatomisch-histologisches Substrat	4
b. Die Technik der Versuchsausführung	5
3. Ergebnisse	8
a. Der Beginn des Oestrus in seiner Abhängigkeit von der Tageszeit	8
b. Die Häufigkeit des Oestrus	12
c. Die Häufigkeit des Epithelzellstadiums	15
4. Besprechung der Ergebnisse	17
5. Zusammenfassung	22
6. Literaturnachweis	23
7. Anhang: Auswahl der Versuchstabellen	
Lebenslauf	

Einleitung

Die Untersuchungen von Periodizitätserscheinungen an Pflanze, Tier und Mensch gewinnen in den letzten Jahren immer mehr an Bedeutung. Ein Teilgebiet dieses Fragenkomplexes bilden die biologischen Rhythmen, die mit dem astronomischen Wechsel von Tag und Nacht einhergehen, die 24-Stundenrhythmen.

Ein klassisches Beispiel ist die Körpertemperatur mit einem Maximum zwischen 17 und 20 Uhr und einem Minimum zwischen 2 und 6 Uhr. Jürgensen (1) führte 1873 darüber die ersten Untersuchungen durch, die von Liebermeister (2) 1875 erweitert wurden.

Forsgren (3) fand 1924 einen Rhythmus der Leberfunktion des Kaninchens. Er stellte einen mengenmäßigen zeitlichen Wechsel des Glykogengehaltes der Leber, mit einer zeitlichen Abhängigkeit des Bilirubingehaltes fest. Holmgren (4) bestätigte an der Maus und Holmquist (5) an der Ratte diese Ergebnisse.

Auf Forsgrens (3) Studien fußend, fand 1930 Möllerström (6) bei Diabetikern rhythmische Schwankungen des Blutzuckers im Laufe des Tages und eine Ausscheidungsänderung des Zuckers im Urin, die augenscheinlich unabhängig von äußeren Faktoren war. Quinke (7) erkannte eine rhythmische Nierensekretion mit einer Mehrleistung am Tage, und einem Minimum in der Nacht. Er sprach zum ersten Mal von der morgendlichen Harnflut.

Price Jones (8) und Schmaltz (9) beschrieben unabhängig voeinander die Abnahme des spezifischen Gewichtes des Urins beim Menschen im Laufe des Tages.

Als erster begann 1935 Jores (10) mit der Systematisierung der Rhythmusforschung. Sutermeister (11) diskutierte 1949 die theoretische gedankliche Verbindung der Rhythmik und der Quantenbiologie.

Obwohl viel auf diesem Gebiet gearbeitet wurde, konnten aber die Fragen nach der Terminologie, der Induzierung und der Korrelation noch nicht zufriedenstellend geklärt werden.

Um eine Definition und Terminologie der biologisch rhythmischen Vorgänge bemühten sich vor allem Klages (12) und Kalmus (13). Begriff und Wesen der Periodik oder Rhythmik definierte Klages mit einer Wiederkehr

nicht von Gleichem, sondern von Ähnlichem in regelmäßigen Zeitabständen. Dagegen nahm aber von Skramlik (14) Stellung. Er meint, daß man wissenschaftlich nicht von ähnlichen Zeitabschnitten sprechen könne, da für die Zeit als physikalische Einheit ein Abweichen, außer gleich oder ungleich, nicht gegeben sei. Eine Ähnlichkeit kann nur im Inhalt bestehen. Kalmus (13) versteht als Definition der periodisch rhythmischen Vorgänge "alle sich an Organismengruppen, Einzelorganismen und Teilen von solchen abspielende Erscheinungen, die sich gesetzmäßig in bestimmten Zeitintervallen wiederholen". Aschoff (36) trennt lineare von rhythmischen Zeitgestalten ab. Zu den linearen Zeitgestalten zählt er typische Bewegungsabläufe, wie Gestik und Mimik, die aber in rhythmische Zeitgestalten übergehen können. Als Beispiel gibt er die Gliedmaßenbewegung an.

Schwieriger erscheint die Frage der Induzierung, da bei jedem der biologischen Rhythmen geklärt werden muß, ob er umweltbedingt, also induziert, exogen oder ob er autonom, also endogen ist. Dieses Problem ist umso schwerwiegender, als eine induzierte Rhythmik eine exogenreaktive Rhythmik auslösen kann. Ring (15) spricht, im Gegensatz zu vielen anderen, ausschließlich von exogenen Faktoren.

Durch die Einteilung rhythmischer Prozesse nach ihrer Frequenz, wie sie in jüngster Zeit üblich geworden ist, brachte Aschoff (36) größere Klarheit in die Frage der Induzierung. Seiner Auffassung legt er zugrunde, daß sich das Frequenzspektrum auf der hochfrequenten Seite im Bereich der Sekunden und Millisekunden bewegt, wie beispielsweise das Elektroenzephalogramm. Im niederfrequenten Bereich bewegt es sich mit der Geschwindigkeit von Monaten und Jahren, wie sie zum Beispiel bei den regelmäßigen Schwankungen der Populationsdichte im Tierreich auftritt. Daraus folgert Aschoff (36), daß alle Periodizitäten, die unter einer Periodendauer von 12 Stunden liegen, von einer möglichen exogenen Induzierung ausgeschlossen werden können, da sie mit einer Frequenz ablaufen, für die die Umwelt keine Korrelate enthält. Diese Rhythmen können also nicht exogen induziert sein, da ihre Ursachen in den Eigenschaften des Protoplasmas liegen. Rhythmen, die mit einer Periodendauer von mehr als 12 Stunden ablaufen, nimmt er als endogen oder exogen an, möglicherweise auch als endogen mit exogener Synchronisation. Eine endogene Spontanfrequenz wird mit der Periodik der Umwelt synchronisiert. Aschoff (36) nennt die Faktoren, die dies bewirken, Zeitgeber. Zeitgeber synchronisieren eine endogene Periodizität mit der Umwelt, indem sie ihre Phasenlage bestimmen. Der wichtigste natürliche Zeitgeber

ist der Wechsel von Licht und Dunkel.

Eine auch erkannte Rhythmik kann also endogen oder exogen induziert sein. Sollte letzteres der Fall sein, ist eine Korrelation in der Umwelt festzustellen. Denkbar ist auch eine Verbindung von Autonomie und Korrelation.

Methodik

a. Der physiologische Oestrus der Ratte und sein anatomisch-histologisches Substrat an der Vagina

Die folgenden Untersuchungen sollen die Frage klären, ob der Oestrus der Ratte dem 24-Stundenrhythmus unterworfen und davon abhängig ist. Zur Beobachtung dieses Ablaufes der Genitalfunktionen bei der Maus und speziell bei der Ratte, bedient man sich des Vaginalabstriches, der erstmals von dem Amerikaner Allen (16) zu diesem Zweck angewandt wurde. Diese wichtige und zuverlässige Methode fußt auf der Tatsache, daß das Scheidenepithel der Nagetiere den Rhythmus der Ovarialfunktionen in allen Phasen mitmacht. Es ist also ohne weiteres möglich, mit einem Scheidenabstrich den jeweiligen Funktionszustand der Ovarien zu erkennen, denn der Rhythmus der Ovarialfunktion äußert sich am Erfolgsorgan, also an Uterus und Vagina.

Ratten und Mäuse haben eine periodische Brunft. Die Zeit von Oestrus zu Oestrus schwankt zwischen 4 und 6 Tagen. Allen (16) gab ein Intervall von viereinhalb Tagen an, während Zondek (17) einen Unterschied von 6 bis 8 Tagen errechnete.

Die Brunftzeit selbst ist verschieden lang. Ein Oestrus bei der Ratte dauert im allgemeinen ein oder zwei Tage.

Die zyklisch sich abspielenden Veränderungen am Genitalapparat gehen in vier Phasen vor sich Zondek (17):

1. Dioestrus = Ruhestadium
2. Prooestrus = Proliferationsphase
3. Oestrus = Brunft
4. Metoestrus = Abbauphase

Dioestrus:

Das Vaginalsekret enthält Leukozyten, Epithelzellen und etwas Schleim. Die Vaginalschleimhaut zeigt am unteren Ende eine Reihe von zylindrischen Basalzellen, darauf ein bis zwei Reihen poligonaler Zellen, ein bis zwei Reihen Schleim, sezernierende Zylinderzellen, und einige Leukozyten. Im Ovarium finden wir während des Dioestrus langsam zurück-

gehende Corpora Lutea früherer Zyklen und kleine bis mittelgroße heranwachsende Follikel. Es handelt sich um das Abklingen der Corpus Luteum Phase.

Prooestrus:

Das Vaginalsekret enthält Epithelzellen. In der Scheidenschleimhaut vollzieht sich ein Aufbau, so daß sich auf den Basalzellen nicht ein bis zwei, sondern acht bis zehn Reihen poligonaler Zellen befinden, deren oberste in eigenartiger Weise zu verhornen beginnen. Die schleimenthaltenden, nicht mehr sezernierenden Zellen stoßen sich ab. Das Ovarium zeigt nun größere reifende Follikel mit einer Follikelhöhle.

Oestrus:

Das Vaginalsekret enthält ausschließlich massenhaft Schollen, das sind blaß gefärbte große Epithelzellen ohne Kerne. Die Vaginalschleimhaut zeigt hochaufgeschichtet eine Basalzellschicht und darauf zehn bis zwölf Reihen poligonaler Zellen. Die obersten verhornten Zellagen (Schollen) heben sich lamellenartig ab, um in das Scheidenlumen abgestoßen zu werden. Im Ovarium haben sich nun große Follikel mit großer Follikelhöhle, kleine Granulosazellen, umgeben von zwei bis drei Reihen Thekazellen, gebildet. Es handelt sich um die Follikelhormonphase, die mit der Ovulation endet.

Metoestrus:

Das Vaginalsekret enthält massenhaft Leukozyten, noch einzelne Schollen und ganz vereinzelt Epithelien. In der Scheide zeigt eine Reihe Basalzellen. Die poligonalen Zellen sind von Leukozyten durchsetzt und stoßen sich bis zur Basalschicht ab. Im Ovar bilden sich aus den geplatzten Follikeln die Gelbkörper. Es besteht die Corpus Luteum Phase.

b. Die Technik der Versuchsausführung

Für die folgenden Versuche standen 70 Ratten zur Verfügung. 60 Ratten waren ständig im Versuch, während 10 Tiere zum Austausch für Ratten mit einem Daueroestrus oder einer langanhaltenden Dioestrusphase, die ja für die Versuchsergebnisse wertlos gewesen wären, bereit gehalten wurden.

Die Ratten waren zu vieren in einem Gitterkäfig untergebracht, die Umweltbedingungen versuchte man,soweit dies irgend möglich war, konstant zu halten. Die Fütterung erfolgte jeweils um 10 Uhr vormittags mit einer Mischkost. Die Temperatur und die Lichtverhältnisse im Rattenstall wurden nicht verändert. Licht und Dunkel bestimmte der jahreszeitlich bedingte natürliche Tag- und Nachtrhythmus.

Der Reihenrhythmus bestand darin, von allen Ratten sechsstündlich einen Abstrich zu machen, der dann gefärbt und mikroskopiert wurde. Dies geschah 14 Tage lang, mit einer Unterbrechung von 2 Tagen nach dem 10. Tag. Die Versuchsreihe begann am 4. April 1961 morgens um 8 Uhr und endete am 20. April um 2 Uhr morgens. Die Abstrichzeiten waren auf 8 Uhr (ungefähr zweieinhalb Stunden nach Sonnenaufgang) 14 Uhr, 20 Uhr und 2 Uhr festgelegt. Die Abstriche in der Nacht wurden unter sorgfältiger Vermeidung von Lärm und Lichtbestrahlung durchgeführt. Als Lichtquelle diente eine kleine Leselampe, die nur einen kleinen Teil des Experimentiertisches erhellte. Die Durchführung der Abstriche erfolgte mit einer Metallöse, die mehrmals an der Vaginalwand abgestrichen wurde, möglichst ohne Berührung des Introitus.

Es sollte absolut vermieden werden, daß von der äußeren Haut abschilfernde Schollen dem Vaginalsekret beigemengt würden. Vor jedem neuen Abstrich wurde die Öse in der Flamme ausgegüht und mit einer physiologischen Kochsalzlösung angefeuchtet. Das gewonnene Material wurde auf Objektträger gebracht, an der Luft getrocknet, mit Methylenblau auf Färbebänken gefärbt und dann mikroskopisch untersucht.

Auf den für die Ergebnisse angefertigten Protokollen verfuhr man bei den Eintragungen nach folgendem Schema:

+	=	ganz vereinzelt Zellen
++	=	mehrere Zellen
+++	=	reichlich Zellen
++++	=	massenhaft Zellen

Als Protokollschema konnte das von Z o n d e k (17) angegebene verwendet werden, mit dem einzigen Unterschied, daß die Spalte Krissel und Schollen zusammengefaßt wurden.

Die Bestimmung des Verhältnisses der einzelnen Zellen zueinander geschah schätzungsweise, da die Relation der Zellarten zueinander für das Testobjekt ohne Bedeutung ist.

Für jede Ratte wurde ein Protokollbogen geführt (siehe Anhang). Das Abstreichen der 60 Ratten dauerte, nach einiger Übung, ungefähr ein bis eineinhalb Stunden. Um jedoch einen besseren Mittelwert zu erhalten, wurde bereits eine halbe Stunde vor der oben angegebenen Zeit mit den Abstrichen begonnen.

Ergebnisse

Bei der Auswertung der Ergebnisse wurde Wert darauf gelegt, einmal den periodisch zeitlichen Ablauf der Vollbrünftigkeit, zum zweiten deren zeitlichen Beginn innerhalb des vierundzwanzig Stunden-Rhythmus darzustellen. Als Vollbrunftstadium wurde das Zellstadium gewertet, das ausschließlich Schollen enthielt. (In den Protokollen ++++ = massenhaft Schollen.)

a. Der Beginn der Vollbrünftigkeit

Der Beginn der Vollbrünftigkeit trat bei einer Gesamtzahl von 3360 Messungen insgesamt 133 mal auf. Dabei sind Brunftbeginne, die am ersten Tage morgens um 8 Uhr oder am ersten Tag nach dem Austausch einer Ratte eintraten, nicht mitgerechnet, da sie möglicherweise keinen Beginn darstellen. (Ein reines Schollenstadium (++++) hätte ebenso eine schon länger dauernde Vollbrünftigkeit anzeigen können und keinen Oestrusbeginn, da der vorausgegangene Wert nicht zu eruieren war.) Die Tagesverteilung des Beginns der Brünftigkeit gliederte sich wie folgt auf:

Tageszeit:	Anzahl:	Prozent:	Tagesmittelwert:
8 Uhr	53	39 %	4,4
14 Uhr	29	20 %	2,0
20 Uhr	17	12 %	1,2
2 Uhr	34	29 %	2,4
	133	100 %	

Tabelle 1. Die Tagesverteilung des Beginns der Brünftigkeit in einzelnen Meßergebnissen und Prozenten. Als Tagesmittelwert wurde die durchschnittliche Anzahl von Oestrusbeginnen pro Versuchstag zu den angegebenen Tageszeiten vermittelt.

Die statistische Beurteilung stützt sich auf die Berechnung des mittleren Fehlers, der nach der Formel m F = $\pm\sqrt{\quad}$ berechnet wurde. Dabei ist d die Differenz der Einzelmessungen vom Mittelwert und n die Anzahl der zur Bildung des Mittelwertes vorhandenen Glieder. Die Differenz der Meßergebnisse von 8 und 20 Uhr, und die von 8 und 14 Uhr, erweist sich als gut gesichert.

Die Berechnung der Differenz wurde mit Hilfe des Fischer'schen t Testes

(P ä t a u (38)) durchgeführt. Man ermittelt mit der Größe von P, ob es sich bei dem Unterschied der Mittelwerte für die verschiedenen Tageszeiten um einen Zufallsbefund oder um eine statistisch gesicherte Differenz handelt. Die Größe von P gibt die Wahrscheinlichkeiten an, mit der die Differenz der Mittelwerte zweier Kollektive eine so große ist, wie die beobachtete, unter der Annahme, daß die wahren Mittelwerte der beiden Mittelwerte identisch sind. Mit Abnahme der Größe von P steigt die Sicherung der Differenz, wobei P = 0,01 mehr oder weniger starke Zweifel an der Null Hypothese begründet sind, bei P = 0,0027 die Differenz als gut gesichert werden kann. In diesem speziellen Fall ergab sich bei der statistischen Berechnung der Differenz der Oestrusbeginne zwischen 8 und 20 Uhr ein P von = 0,0002 und zwischen 8 und 14 Uhr ein P von = 0,0005, was als gut gesichert gelten kann. Zwischen 8 und 2 Uhr ergibt sich ein P von = 0,01. Hierbei ist die statistische Differenz zweifelhaft.

Die folgenden zwei Tabellen geben eine Kurve mit der Darstellung der Mittelwerte plus oder minus dem mittleren Fehler für den Oestrusbeginn im Koordinatensystem, und die Mittelwerte des Beginns der Vollbrünftigkeit zu den angegebenen Tageszeiten mit den mittleren Fehlern und der statistischen Bearbeitung der Differenz wieder.

Diese Ergebnisse geben die folgenden zwei Kurven wieder. Die erstere stellt die Mittelwerte des Beginns der Vollbrünftigkeit zu den angegebenen Tageszeiten und die mittleren Fehler gegenüber. Ebenso ist die daraus folgende statistische Bearbeitung der Differenz ersichtlich. Die zweite gibt eine Darstellung der Mittelwerte plus minus dem mittleren Fehler für den Oestrusbeginn im Koordinatensystem.

	Tages-Mittelwert		mittlerer Fehler
Beginn der Vollbrünftigkeit 8 Uhr 53 positive Ablesungsergebnisse	4,4		± 0,5
Beginn der Vollbrünftigkeit 20 Uhr 17 positive Ablesungsergebnisse	1,2		± 0,45
Statistische Bearbeitung der Differenz (siehe Text)	P	=	0,0002
Beginn der Vollbrünftigkeit 8 Uhr 29 positive Ablesungsergebnisse	4,4		± 0,5
Beginn der Vollbrünftigkeit 14 Uhr 29 positive Ablesungsergebnisse	2,0		± 0,3
Statistische Bearbeitung der Differenz	P	<	0,0005
Beginn der Vollbrünftigkeit 8 Uhr 53 positive Ablesungsergebnisse	4,4		± 0,5
Beginn der Vollbrünftigkeit 2 Uhr 34 positive Ablesungsergebnisse	2,4		0,45
Statistische Bearbeitung der Differenz	P	<	0,01

Tabelle 2. Die Mittelwerte des Beginns der Vollbrünftigkeit zu den angegebenen Tageszeiten mit den mittleren Fehlern und der statistischen Bearbeitung der Differenz. - Als Tagesmittelwert wurde die durchschnittliche Anzahl von Oestrusbeginnen pro Versuchstag zu den angegebenen Tageszeiten ermittelt.

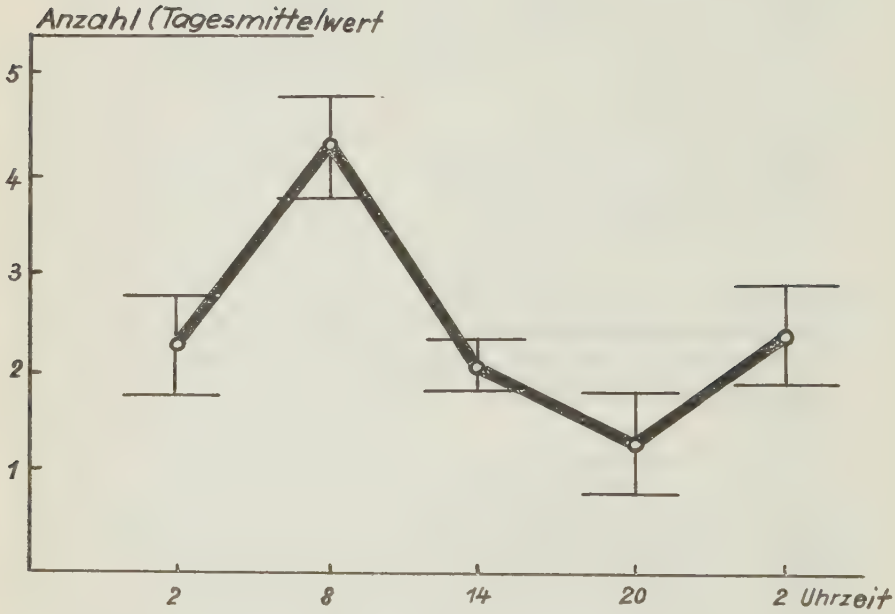

Abb. 1
Kurve mit der Darstellung der Mittelwerte ± dem mittleren Fehler für den Oestrusbeginn. Als Tagesmittelwert wurde die durchschnittliche Anzahl von Oestrusbeginnen pro Versuchstag zu den angegebenen Tageszeiten ermittelt. Die Umrechnung zum Tagesmittelwert wurde nötig, da um 8 Uhr mit den Versuchen begonnen wurde. Zu dieser Zeit lagen relativ weniger Versuchstage vor, da eine Vollbrünftigkeit zur ersten Versuchszeit möglicherweise keinen Beginn darstellt. (Siehe Text Seite 8)

b. Die Häufigkeit der Vollbrünftigkeit

Die Häufigkeit der Vollbrünftigkeit wurde zu den genannten Zeiten so ermittelt, daß die in 14 Tagen beobachteten reinen Schollenstadien summarisch erfaßt wurden. Bei insgesamt 3360 Messungen beobachtete man das Schollenstadium insgesamt 690 mal.

Die Tagesverteilung der Brünftigkeit gliederte sich wie folgt:

Tageszeit:	Anzahl:	Prozent:	Tagesmittelwert:
8 Uhr	201	29 %	14,3
14 Uhr	180	26 %	12,7
20 Uhr	151	22 %	10,8
2 Uhr	158	23 %	11,3
	690	100 %	

Tabelle 3. Die Tagesverteilung der Häufigkeit der Vollbrünftigkeit in einzelnen Meßergebnissen und in Prozenten. Als Tagesmittelwert wurde die durchschnittliche Anzahl stattfindender Oestri pro Versuchstag zu den angegebenen Zeiten ermittelt.

Man kann einen Abfall des Mittelwertes der Oestrushäufigkeit im Laufe des Tages beobachten. Dabei differieren die Werte von 20 Uhr und 2 Uhr unwesentlich, während sie bei der Erfassung des Beginns der Vollbrünftigkeit erheblich voneinander abwichen. Das Maximum lag allerdings wieder morgens um 8 Uhr, war aber, wahrscheinlich wegen des relativ höheren Mittagswertes, mehr in die späteren Morgenstunden verschoben.

Die statistische Auswertung wurde wieder nach derselben Methode wie bei Beginn der Brünftigkeit entwickelt. Dazu folgt erstens eine Kurve, die den graphischen Verlauf der Häufigkeit der Brünftigkeit auf einen Tagesdurchschnittswert umgerechnet plus minus dem mittleren Fehler wiedergibt.

Zweitens eine Tabelle, die die statistische Bearbeitung der Differenz der mittleren Fehler darstellt. Es zeigt sich, daß diese Unterschiede in der Tagesverteilung nicht als hinreichend gesichert gelten können.

Bei statistischer Bearbeitung der Differenz mit Hilfe des Fischer'schen t Testes (P ä t a u (38)) ergab sich für P um 8 Uhr, gegen 20 Uhr ein

Wert von = 0,02 und um 8 Uhr gegen 2 Uhr ein Wert von = 0,028. Dies kann nicht als signifikant gewertet werden.

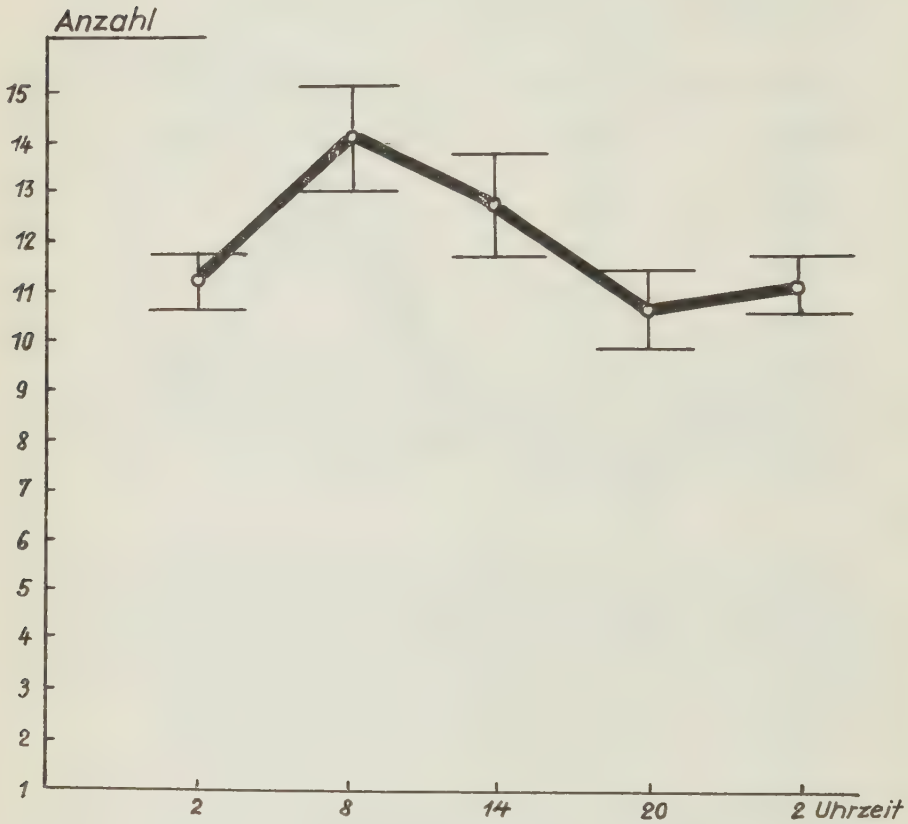

Abb. 2
Kurve mit der Darstellung der Tagesmittelwerte ± den mittleren Fehlern für die Häufigkeit der Brünftigkeit. - Als Tagesmittelwert wurde die durchschnittliche Anzahl von Oestri pro Versuchstag zu den angegebenen Tageszeiten ermittelt.

	Tages-Mittelwert	mittlerer Fehler
Häufigkeit der Vollbrünftigkeit 8 Uhr 201 positive Ergebnisse	14,3	± 1,28
Häufigkeit der Vollbrünftigkeit 20 Uhr 151 positive Ergebnisse	10,8	± 0,8
Statistische Bearbeitung der Differenz	P <	0,002
Häufigkeit der Vollbrünftigkeit 8 Uhr 201 positive Ergebnisse	14,3	± 1,28
Häufigkeit der Vollbrünftigkeit 2 Uhr 163 positive Ergebnisse	11,3	± 0,6
Statistische Bearbeitung der Differenz	P =	0,028

Tabelle 4. Die Mittelwerte der Häufigkeit der Vollbrünftigkeit zu den angegebenen Tageszeiten mit den mittleren Fehlern und der statistischen Bearbeitung der Differenz.
Als Tagesmittelwert wurde die durchschnittliche Anzahl der stattgefundenen Oestri pro Versuchstag zu den angegebenen Zeiten ermittelt.

c. Die Häufigkeit des Epithelzellstadiums

Da das Epithelzellstadium der Ausdruck des Prooestrus ist, wurde versucht, auch dieses summarisch zu erfassen. Dies stieß aber deshalb auf Schwierigkeiten, da das reine Epithelzellstadium ohne Schollen oder Leukozytenbeimengungen sehr selten vorkommt und sich anders eine Abgrenzung nur sehr schwer vornehmen läßt. Trotz der statistisch nicht einwandfreien Ergebnisse soll es der Vollständigkeit halber aufgeführt werden.

Es ergab sich folgende Häufigkeit:

Tageszeit:	Anzahl:	Prozent:
8 Uhr	9	30 %
14 Uhr	2	6,6 %
20 Uhr	9	30 %
2 Uhr	10	33,3 %
	30	100 %

Tabelle 5. Die Tagesverteilung der Häufigkeit des Epithelzellstadiums.

Also ein Abfall um 2 Uhr, der der niederen Häufigkeit des Beginns der Vollbrünftigkeit um 20 Uhr entsprechen könnte, andererseits ein Maximum in der Nacht um 2 Uhr, das dem Maximum des Beginns der Vollbrünftigkeit morgens um 8 Uhr vorausgeht.

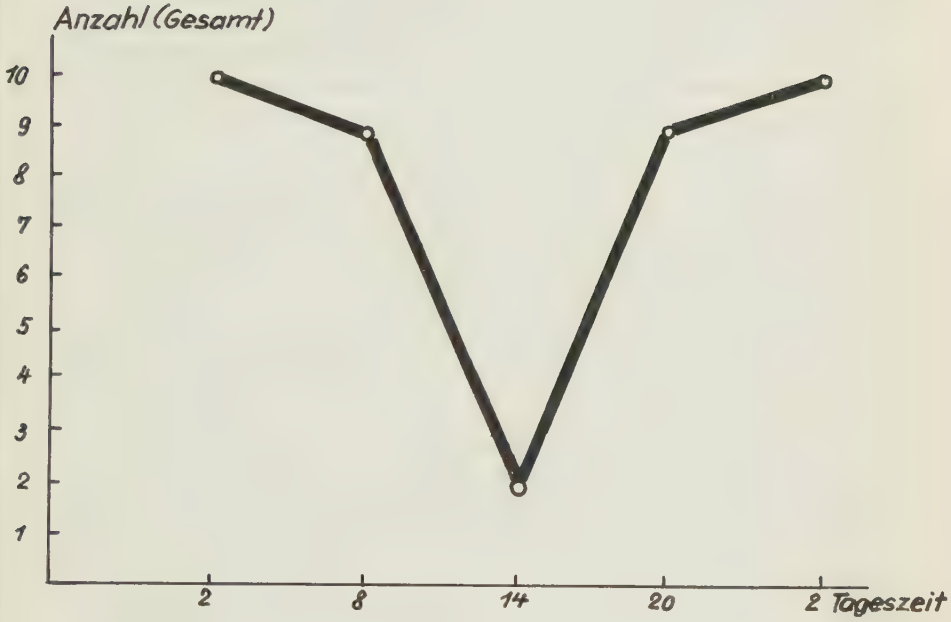

Abb. 3
Die Tagesverteilung der Häufigkeit des Epithelzellstadiums.
Die auf der Ordinate angetragenen Zahlen sind Gesamtwerte der ganzen Versuchsdauer.

Besprechung der Ergebnisse

Die statistischen Untersuchungen zeigen, daß der Beginn der Brünftigkeit am frühen Morgen mit einem Abfall über Tag, einem Minimum am Abend und einem Anstieg in der Nacht angenommen werden kann.

Den anatomischen Umwandlungen an der Vagina und dem Uterus geht das hormonelle Geschehen der Hypothese und der Gonaden voraus. Es ist wahrscheinlich, daß der Tag-Nacht-Rhythmus auf das primäre hormonelle Geschehen einwirkt, wobei zunächst rein theoretisch eine Einwirkung auf die Hypothese, die Ovarien oder auf die Hormone selbst angenommen werden kann.

Das markanteste Phänomen des Tages-Nacht-Rhythmus besteht in dem Wechsel zwischen hell und dunkel. Daß das Licht in der 24 Stunden-Periodik eine große Rolle spielt, wurde von vielen früheren Untersuchern bestätigt. 1932 konnten Bissonnette (18) und Benoit (19) zeigen, daß die Produktion des gonatropen Hormons mancher Tiere vom Licht abhängig ist. Durch Verlängerung der täglichen Lichtzeiten im Herbst konnten sie bei Frettchen eine Oestrusphase provozieren. Auch die Gonaden des Vogels unterliegen im Laufe des Jahres einer zyklischen Umwandlung. Im Frühjahr erfolgt eine starke Zunahme, während im Herbst Rückbildung eintritt. Durch künstliche Beleuchtung, bei täglicher Zunahme der Beleuchtungsdauer, läßt sich die Reife der Gonaden experimentell auch im Herbst oder durch Abnahme der Beleuchtungszeit im Frühjahr erzielen.

Davon ist nach Bissonnette (18) der Zugtrieb der Vögel abhängig. Nach Ausschalten der Augen trat bei diesen Tieren ein solcher Effekt nicht auf.

Resultate ähnlicher Art sind mit Staren, Krähen, Kanarienvögeln, Finken (Rowan (18) Bissonnette (18) und Wadlund (18)), mit Fledermäusen (Baker und Ranson (20)), Tauben (Cole (21)) und Enten (Benoit (22)) erzielt worden.

Verlängerung des Tageslichtes wird in Japan seit langer Zeit angewandt, damit die Hausvögel im Winter so früh wie möglich zu singen beginnen.

Bei Staren ist das langwellige rote Licht der wirkungsvolle Teil des Spektrums (Bissonnette (18)). Nach Marshall (23) und Bowden (23) sind Hitzestrahlen und das untere Infrarot mit der Wellenlänge 750 ziemlich wirkungslos. Die Wirkung beginnt erst bei der Wel-

lenlänge 650 und reicht bis zum Ultraviolett (Wellenlänge 375).

K a l m u s (24) untersuchte die verschiedenen tagesperiodisch verlaufenden Vorgänge an einer Stabheuschrecke, so Farbwechsel, Eiablage, Defäkation, Schlupf und Häutungstermine. Der tagesrhythmische Verlauf konnte durch Beleuchtungsumkehr verschoben werden. Als Regulationszentrum für den Farbwechsel nimmt er ein im Kopf gelegenes Organ an, das über den Weg Augen-Zentralnervensystem-Inkretdrüse diesen Wechsel humoral steuert.

Es bleibt nun die Frage offen, warum die größte Häufigkeit des Brunftbeginns bei der Ratte gerade am frühen Morgen, also beim Wechsel zwischen dunkel und hell, erreicht wird, obwohl die Ratte in erster Linie ein Nachttier ist, was durch Untersuchungen von S l o n a k e r (25), R i c h t e r (26), S h i r l e y (27), B o w m a n (28), H u n t (29) und S c h l o s b e r g (29) gezeigt wurde. K ü s t n e r (30) wies einen Effekt von rotem und ultraviolettem Licht auf das hormonelle Geschehen nach. Ultraviolettes Licht zerstört die Hypophysenvorderlappenhormone, während rotes Licht sie in ihrer Wirkung verstärkt.

Auch der Aschheim-Zondek'sche Schwangerschaftstest führt in rotem Licht schon nach 60 - 72 Stunden zu einem faßbaren Ergebnis, während er mit ultraviolettem Licht erst nach 100 Stunden oder gar nicht erfolgt. Nachts gehört die Wellenlänge des Lichts vorwiegend dem rotwelligen Anteil des Spektrums, andererseits fehlt das Licht mit der Wellenlänge des ultravioletten Spektrums. Nun könnte während der Nacht eine Verstärkung der Hormontätigkeit durch das rotwellige Licht und während des Tages eine Abschwächung durch das ultraviolette Licht erfolgen, so daß man an eine Koppelung des Brunftbeginnes am Ende der Nacht mit diesen Lichtverhältnissen denken könnte. Auch L u d w i g (31) und R i e s (31) fanden die Prolan-Aktivität durch rote Strahlen vermehrt. W a t a n a b e (32) berichtet, daß der Oestruszyklus von rotem und blauem Licht abhängig ist. Bei Bestrahlung der Ratten mit rotem Licht ist er regelmäßiger als bei Bestrahlung mit blauem Licht. K a l m u s (33), der wie B ü n n i n g (34) mit Drosophila experimentierte, zeigt, daß das Maximum der Schlüpfzeit nach einem normalen Tageslichtwechsel abläuft. Das Schlupfmaximum ist stets um die Zeit des Wechsels von Dunkelheit zum Licht gelegen, das Minimum um die Zeit des Wechsels vom Licht zur Dunkelheit (so wie hier das Maximum und das Minimum der Anzahl der Brünftigkeit). Hierbei schließt K a l m u s (33) aber auf eine Eigenfrequenz des Schlupftermins von Drosophila als einer erblichen endogenen Eigenschaft.

Eines der Hauptprobleme ist die Frage, wieviel endogene und wieviel exogenreaktive Rhythmik dabei anzunehmen ist. Dieses Problem ist um so schwerer zu lösen, da es die Grundeigenschaft des Protoplasmas ist, auf Reize rhythmisch zu reagieren (B ü n n i n g (34)).

K a l m u s (33) nimmt bei seinen Drosophilaversuchen zwei Mechanismen zur doppelten Sicherung und zur Fixierung der Schlupfzeit an. Erstens ein Perzeptorsystem, welches im normalen Tageswechsel wirksam ist, aber erste Bedeutung erlangt, wenn die Puppe schlupfreif ist, und zweitens einen inneren Mechanismus, welcher die 24-stündige Rhythmik auch auf einen einmaligen Reiz, Tag für Tag wiederholt, und auch bei nachfolgender völliger Dunkelheit den tageszeitlich richtigen Schlupftermin bewirkt.

Bei Inversion des Lichtes wurde eine Tagesaktivität hervorgerufen, die nun ebenfalls bei nachfolgender ständiger Dunkelheit erhalten blieb. K a l m u s (33) schließt hieraus auf eine Eigenperiodik und vermutet als Lokalisation für diesen täglichen inneren Rhythmus die Hypothese, die man generell als Steuerungszentrum für die meisten rhythmischen Vorgänge bei Wirbeltieren betrachten kann.

J o r e s (35) zeigte, daß hypophysektomierte Tiere die Fähigkeit zur Tagesrhythmik verlieren. Auch bei B i s s o n n e t t e (18) trat beim hypophysenlosen Frettchen kein Wechsel der Behaarung des Sommer- und Winterpelzes auf. Er konnte Experimente an Frettchen zeigen, die beweisen, daß die Lichtstrahlen auf einen bestimmten Teil des Kopfes wirken.

Obwohl der Einwirkungsweg des Reizes noch nicht ganz erforscht ist, kann man mit ziemlicher Sicherheit annehmen, daß er über die Hypophyse führt. "Die Hypophyse ist diejenige Stelle, an der ein äußerer Faktor - das Licht regulierend - einwirkt." (H o f f (39)). Interessant erscheint nun der Zeitpunkt des hypophyseren Anstoßes. Z o n d e k (17) implantierte infantilen weißen Mäusen Stücke des Hypophysenvorderlappens einer Kuh oder Hypophysenvorderlappenextrakt und sah immer nach ungefähr 96 Stunden den Eintritt des Schollenstadiums in der Vagina, also den Beginn der Brünftigkeit. Auch bei den gezeigten Experimenten wurde in viertägigem Intervall ein relatives Minimum und Maximum der Anzahl der Brünftigkeit gesehen, besonders zwischen dem 10. (Maximum) und dem 6. (Minimum) Tag.

Tg.(n)	h	d	d^2
1	-	-	-
2	5	0,6	0,4
3	5	0,6	0,4
4	3	1,4	1,9
5	6	1,6	2,1
6	2 !	2,4	5,8
7	3	1,4	1,9
8	6	1,6	2,1
9	5	0,6	0,4
10	8 !	3,6	12,9
11	-	-	-
12	3	1,4	1,9
13	5	0,6	0,4
14	2	2,4	5,7
	53		36

Tabelle 5. Zur Berechnung des mittleren Fehlers mF aus den Tageseinzelergebnissen des Beginns der Vollbrünftigkeit um 8 Uhr.

Die Tabelle wurde hier eingefügt, um den Unterschied in den Tagesleinzelergebnissen (h) zwischen dem 6. und 10. Tag zu zeigen. Die kurze Versuchsdauer läßt es aber nicht zu, daraus feste Schlüsse zu ziehen.

Wenn diese lange Zeitspanne zwischen dem "hypophyseärer Anstoß" und der Brünftigkeit besteht, scheint eine Einwirkung des Lichtes auf die Hypophyse zu diesem Zeitpunkt nicht sehr wahrscheinlich. Vielleicht ist die Verstärkung der Hypophysentätigkeit oder der Hormonaktivität in der Nacht vor dem Beginn der Brünftigkeit als "Nebenwirkung" anzunehmen, die den Brünftigkeitsbeginn auf Sonnenaufgang lenkt.

Danach wäre also eine endogene Periodik anzunehmen, die exogen synchronisiert wird. Hier ist also die exogene Synchronisation "Nebenwirkung" oder nach A s c h o f f (36) (siehe Einleitung) der Zeitgeber.
T r i b u k a i t (40) hat die Aktivitätsperiode der Maus in Abhängigkeit von der Frequenzänderung des Zeitgebers Licht-Dunkel untersucht. Er verschob die 24 Stundenperiodik, indem er einen immer mehr verkürzten Kunsttag einrichtete, obwohl er die Lichtperioden immer mehr zu Gunsten der Dunkelperioden verkürzte. Die Mäuse folgten dieser künstlich induzierten

exogenen Synchronisation mit ihrer endogenen Periodik bis herab zu einer Periodendauer von 20 Stunden. Dann machten sie sich vom Zeitgeber unabhängig und entwickelten eine eigene Spontanfrequenz vor einem Mittelwert von 22 Stunden, unabhängig von äußeren Begebenheiten. Sie folgten dem Zeitgeber also nur bis zu einem gewissen Grade (nach Aschoff dem Ziehbereich).

Ebenso könnte also bei den vorliegenden Versuchen ein Zeitgeber über einen allerdings noch sehr unklaren Mechanismus auf die Periodendauer einwirken und den Oestrusbeginn auf die Morgenstunden lenken. Letzteres müßte durch Versuche mit Änderung der Umweltsbedingungen erhärtet werden.

Entgegen den hier gezeigten Ergebnissen nahmen H e m m i n g s e n und K r a r u p (41) 1937 an, daß das Maximum des Oestrus der Ratte um Mitternacht sei. Zu dieser Ansicht kamen sie durch ihre experimentellen Arbeiten. Sie machten ähnlich wie in den gezeigten Versuchen Vaginalabstriche an Ratten. (Außerdem schlossen sie aus einem vermehrten oder verminderten Paarungstrieb der Ratte auf den Oestruszeitpunkt.) Im Unterschied zu der vorliegenden Versuchsanordnung strichen sie die Ratten in der Zeit zwischen 22 Uhr und 9 Uhr nicht ab. Es fehlt also eine, für ihre Annahme, daß das Maximum des Oestrus um Mitternacht sei, entscheidende Zeitspanne. Die Versuche, die Hemmingsen und Krarup ausführten, entsprachen nicht den regulären natürlichen, jahreszeitlich bedingten Tag- und Nacht-Schwankungen. (Sie hatten künstliche 12 Stunden-Tage und -Nächte geschaffen. Die Ratten befanden sich während der ganzen Versuchsdauer in einem abgedunkelten Raum. Der "Tag" wurde durch Ein- und Ausschalten eines künstlichen Lichtes geschaffen.) Sie führten ihre Versuche mit nur sechs Ratten aus. Da die Ratten ohne Unterbrechung den Versuchsbedingungen unterlagen, kamen zwei davon nach kürzester Zeit in einen Daueroestrus und konnten für das Versuchsergebnis überhaupt nicht mehr in Betracht gezogen werden. Die verbleibenden vier Ratten wurden zu denselben Zeiten, an denen sie abgestrichen wurden, auch zur Prüfung der allgemeinen Aktivität und des Geschlechtstriebs herangezogen.

Dies sind, im Gegensatz zu den hier gezeigten Versuchen, völlig andere Versuchsbedingungen, die einen Vergleich nicht ermöglichen.

Zusammenfassung

In einem Reihenrhythmusversuch wurden in sechs-stündigen Abständen, 14 Tage lang Vaginalabstriche an 70 Ratten durchgeführt, um eine mögliche Abhängigkeit des Oestrus vom 24 Stundenrhythmus zu prüfen.

Bei der Auswertung wurde auf die Abhängigkeit des Beginns der Brünftigkeit und auf die Häufung der Brünftigkeit zu einer bestimmten Tageszeit Wert gelegt.

Es zeigte sich, daß der Beginn des Oestrus am häufigsten in den Morgenstunden um 8 Uhr beobachtet wurde. Es folgte eine Abnahme bis zu einem Minimum abends um 20 Uhr und über Nacht wieder ein Anstieg bis zum Maximum um 8 Uhr morgens.

Die Differenzen der Oestrusbeginne um 8 Uhr gegen 20 Uhr und um 8 Uhr gegen 14 Uhr erweisen sich bei statistischer Berechnung als signifikant.

Für die Häufigkeit der Brünftigkeit zu einer bestimmten Tageszeit ließ sich kein statistisch gesicherter Anhalt finden. Bei der Besprechung der Ergebnisse wurde auf mögliche exogene und endogene Einflüsse eingegangen.

Literaturnachweis

(1) Jürgensen — Die Körperwärme des gesunden Menschen. Leipzig 1873

(2) Liebermeister — Handbuch der Pathologie und Therapie des Fiebers. Leipzig 1875

(3) Forsgren — Über Glykogen und Gallenbildung in der Leber. Skand.Arch.Physiol. 55, 144, 1929

(4) Holmgren — Beitrag zur Kenntnis der Funktion der Leber. Z.mikrosk-anat.Forsch. 32, 306, 1933

(5) Holmquist A. G. — Beiträge zur Kenntnis der 24stündigen Rhythmik der Leber. Z.mikrosk-anat. Forsch. 25, 30, 1931

(6) Möllerström J. — Periodicity of carbohydrate metabolism and rhythmic functioning of the liver. Arch.int.Med. 52, 649, 1933

(7) Quinke H. — Über Tag und Nachtharn. Arch.f.exper. Path, 32, 211, 1893

(8) Price Jones C. — The diurnal variation in the sizes of red blood cells. J.of Path, 23, 371, 1920

(9) Schmaltz R. — Die Untersuchungen des spezifischen Gewichtes des menschlichen Blutes. Arch.klin.Med. 47, 145, 1891

(10) Jores A. — Physiologie und Pathologie der 24 Stunden Rhythmik des Menschen. Ergebnisse der inneren Medizin und Kinderheilkunde, 48, 574, 1935

(11) Sutermeister — Über Rhythmusforschung in der Medizin. Schweiz.Rundsch., 35, 1949

(12) Klages L. — Vom Wesen des Rhythmus. Niels Kampmann Verlag 1934

(13) K a l m u s — Periodizität und Autochronie (Ideochronie) als zeitregelnde Eigenschaften der Organismen. Biol.Gen. 11, 1935

(14) S k r a m l i k v. — Die Erlebniszeit, ihre Festsetzung und Einteilung. Z.f.d.physik. und chem. Unterricht, 52, 6, 1939

(15) R i n g Th. — Das Lebewesen im Rhythmus des Weltalls. Stuttgart. Deutsche Verlagsanstalt 1938

(16) A l l e n — Amer.J.Anat Nr.30, 1922

(17) Z o n d e k — Die Hormone des Ovariums. Berlin, Julius Springerverlag 1931

(18) B i s s o n n e t t e Th.H. — Effects of light of different intensities upon testisactivity of the European Starling. Physiologic.Zool 4, 542,1931

(19) B e n o i t J. — Activation sexuelle obtenue chez le canard par l'eclairement artificiel pendant la periode de repos genital. Comptes rend.Acad.Sci. Paris 199, 1671-1673

(20) B a k e r u. R a n s o n — Factors affecting the breeding of the field mouse. Part 1, 1932

(21) C o l e L.J. — The relation of light periodicity to the reproductive cycle, migration and distribution of the mourning dove. The Auk. 50, 284-296, 1933

(22) B e n o i t J. — Stimulation par la lumiere artificielle du developpement testiculaire chez des canards aveugles par section du nerf optique. Comptes rend.Soc.Biol.Paris 120, 133-136, 1935 b

(23) M a r s h a l l u. B o w d e n — The effect of irradiation with different wave-lengths on the eostrous cycle of the ferret, with remarks on the factors controlling sexual periodicity. Journ. Exp.Biol. 11, 409-422, 1934

(24) K a l m u s — Tagesperiodisch verlaufende Vorgänge an der Stabheuschrecke und ihre experimentelle Beeinflussung. Z.vgl.Physiol. 25, 4, 1938 b

(25) S l o n a k e r — Description of an Apparatus for Recording the Activity of Small Mammals Anat. Rec. 2, 116-122, 1908

(26) R i c h t e r — A Behavioristic Study of the Activity of the Rat. Comp.Psychol.Monog 1, 2, 1922

(27) S h i r l e y M. — Studies in Activity J.Comp.Psychol. 8, 159-186, 1928 a

(28) B r o w m a n L. G. — Light in its Relation to Activity and Estrous Rhythms in the Albino Rat J.Exp.Zool. 75, 375-388, 1937

(29) H u n t J. u. S c h l o s b e r g — General Activity in the Male White Rat. J.Comp.Psychol. 28, 23-38, 1939

(30) K ü s t n e r H. — Haben Lichtstrahlen einen Einfluß auf Hormone? Wirkung im Tier und Pflanzenreich. Z.f.Geburtshilfe 103, 305, 1932

(31) L u d w i g u. R i e s — Über die Beeinflussung einzelner Hormone und Vitamine durch verschiedenfarbiges Licht. Schweiz.med.Wochenschr. 324, 1931

(32) W a t a n a b e H. — The Effect of Light upon the sexual Cycle in White Rats. Hokueetsu Med J. 52, 1937

(33) K a l m u s — Über die Natur des Zeitgedächtnisses der Bienen. Z.vgl.Physiol. 20, 1934

(34) B ü n n i n g — Zur Kenntnis der endogenen Tagesrhythmik bei Insekten und Pflanzen. ber.deutsch.bot.Ges. 53, 1935

(35) J o r e s A. — Biologische Rhythmusforschung. Forschung u. Fortschritt 16, 1940

(36) A s c h o f f J. — Zeitliche Strukturen biolog. Vorgänge. Nova Acta Leopold ma N.143, Band 21, Seite 147

(37) W a l t o n W. — Color Discrimination in Rats.J.Comp. Psychol. 28, 417-436

(38) P ä t a u K. — Biol.zbl. 63, 125, 152, 1943

(39) H o f f — Aus: Jores A. Endokrines und vegetatives System in ihrer Bedeutung für die Tagesperiode. D.med.W. 63, 28, 1958

(40) T r i b u k a i t B. — Die Aktivitätsperiode der weißen Maus im Kunsttag von 10 bis 29 (Stundenlänge). Z.vgl.Physiol. 38 S 479-490, 1956

(41) H e m m i n g s e n u. K r a r u p — Rhythmic Diurnal Variations in the Oestrous Phenomena of the Rat and their susceptibility to Light and Dark. Det.Kgl.Danske Videnskabernes Selskab.Biol.Medd. VIII, 7, 1937

Anhang:

Die Auswertungstabellen der Ratten 1, 8, 14, 18, 56, als Beispiel für die Auswertung der Befunde, wie sie für alle 70 Ratten geführt wurden.

	8 Uhr			14 Uhr			20 Uhr			Ratte Nr. 1 2 Uhr		
	S	E	L	S	E	L	S	E	L	S	E	L
1	+	+	+++	+	++	++	+	+		+++	++	
2	++++			++++			++++			++++		
3	++++			++++			++++			++++		
4	++++			+++	+++		+	+	+++		+	++++
5		++	+++	+	+++	+	++	++	+	+	+	+++
6	++	+	++	+	++	++	+	+++		++	+++	
7	++++			++++			++++			++++		
8	++++			++++			++++			++++		
9	++++			++++			+	+	+++		+	+++
10		++	+++			+++		+++	++		++	++
11	++	++	++	+	++	++	+	++	+		++	++
12		+++	+		+++	++		+++	++		++	+++
13		++	+++		+++	+		+++	+	+	+++	
14	++	+++		++++			++++			++++		

	8 Uhr			14 Uhr			20 Uhr			Ratte Nr. 8 2 Uhr		
	S	E	L	S	E	L	S	E	L	S	E	L
1		+	++++		+++	++	++++			++++		
2	++++			++++			++++			++++		
3	++++			++++			++++	+		++++		
4	++++			+++	++	++	++	++	+++	+	+	+++
5	+	+	++++	+	++	+	++	+	+	+++	+++	
6	+++	++		++++			++++			++++		
7	++++			++++			++++			+++	++	
8	++	++	+++	++	+++	+	+	+++		++	+++	
9	+++	+		+++	+		++	+++		+	+++	
10		++++		+	++	+	++	+++		+	++	+
11	+++	++			++++		+++	++		++++		
12	++++			++++			++++			+++	++	
13		++++		+	+++	+	++	++	++	++++		
14	++++			++++			++	+++	+	+	+	+

	8 Uhr			14 Uhr			20 Uhr			Ratte Nr. 14 2 Uhr		
	S	E	L	S	E	L	S	E	L	S	E	L
1	++	++	++		++	+++	+	++	++		+++	+++
2	++++			++++			++++		+	++++		++
3	+++		++	++++			++++			++++		
4	++++			++++			++++				+	++++
5		+	++++		+++	++	+	+++		+	++	++
6	++	++	++	+++	+++		++	+++		+++	+	
7	+++	++			++++		++	+++		++++		
8	++++			++++			++++			++++		
9	++++			++++			++		+++		+	+++
10		+++	++		++	+++	+	+++	+		++	+++
11	++	++		+	++	++		+++	++		+++	++
12		++	+++		+++	+	+	+++		++	+++	
13	++++			++++			++++			++++		
14	++++			++++			++	+	++		++	+++

	8 Uhr			14 Uhr			20 Uhr			Ratte Nr. 18 2 Uhr		
	S	E	L	S	E	L	S	E	L	S	E	L
1		++++			++++		++++			++++		
2	++++			++++			+++		+++	++	+	++++
3		+++	++++		++	+++		+++	++		++	+++
4	++	+++	++	+	++	+++	+	++	++	+	+++	+
5	+++	+	+	++++			++++			++++		
6	++++			++++			++++			++++		
7	++++	++		+	++++	+		+++	++		++	+++
8		+++	++	+	++	+++	+	++	+++	+	+++	+
9	++++			++++			++++			++++		
10	++++			++++			++++			++++		
11		++	+++		+	+++		+	+++		+	+++
12			++++		++	+++		++	++		+	+++
13		+	+++	+	++	+	++	+++	++	++++		
14	++++			++++			++++			++++		

	8 Uhr			14 Uhr			20 Uhr			Ratte Nr. 56 2 Uhr		
	S	E	L	S	E	L	S	E	L	S	E	L
1		++	+++		++	+++		+	+++		++	++
2		++	+++		++	+++		+++	+		++++	
3	++++			++++			++++			++++		
4	++++			++++			+	+	+++	+	++	++++
5	+	++	++++	++	+++	+	++	++	++			
6	++	++	++	+	++	++	+	+++	+		++	++
7		+++	+	++	+++			++	+++		++	+++
8		+++	+++		+++	++		+++	+		+++	+
9		++++			++	+++	++	+++		+++	+++	
10	++++			++++			++++			++++		

Für die freundliche Überlassung der Arbeit danke ich

Herrn Professor Dr. D ö r i n g .

Herrn Professor Dr. B i c k e n b a c h danke ich, daß er mir die Möglichkeit gab, die Arbeit an seiner Klinik durchzuführen.

Lebenslauf

Als Sohn des Facharztes für Innere Medizin Dr.med. Eduard Raab in Bad Wiessee und seiner Ehefrau Emma Regina, geb. Maser, wurde ich am 23.12.1937 in München geboren. Ich besuchte die Volksschule in Bad Wiessee und legte im Sommer 1957 am Gymnasium mit Oberrealschule in Tegernsee die Reifeprüfung ab. Im Herbst desselben Jahres begann ich das medizinische Studium an der Universität München und machte im Februar 1960 das Physikum. Es folgte ein Semester an der Hochschule in Wien. Darauf setzte ich das Studium in München wieder fort. Am 12. Juni 1963 bestand ich das ärztliche Staatsexamen.